2015 年 7 月　（第 1 版）　承認番号　22300BZX00445000

機械器具 10 放射性物質診療用器具

高度管理医療機器 放射性医薬品合成設備 JMDN 70009000

特定保守管理医療機器(設置管理医療機器)

放射性医薬品合成設備 FASTlab

(フルテメタモル合成用)

【警告】

フルテメタモル合成用カセットによる合成溶液使用前に必ずろ過滅菌を行うこと。ろ過滅菌に用いるフィルタはろ過滅菌後、患者への投与前までにフィルタ完全性試験を実施すること。[無菌性が担保されていないため]

【禁忌・禁止】

1. フルテメタモル(^{18}F)注射液の品質検定に適合しない場合はその注射液を投与しないこと。
2. 白濁や異物混入が認められた注射液は投与しないこと。
3. フルテメタモル合成用カセット等に異物混入などの異常が発見された場合は使用しないこと。
4. フルテメタモル合成用カセットにより合成された溶液の成分(ポリソルベート 80 を含む)に対する過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。

【形状・構造及び原理等】

形状

装置の外観

構造・構成ユニット

1. 構成
   本装置は、以下のユニットにより構成される。
 (1) 標準構成品
  1) 合成装置本体
  2) 管理用コンピュータ
  3) 合成装置アクセサリ
  4) フルテメタモル合成用カセット関連品
   a) フルテメタモル合成用カセット
   b) ウォータバッグ
   c) ガスフィルタ
   d) 40%アセトニトリルバイアル
   e) 100%アセトニトリルバイアル
   f) バッファーバイアル
   g) ニードル(ロング)
   h) 空気針及びフィルタ
 (2) その他、使用者により調達される関連品
  1) 滅菌用フィルタ(0.2µm)
2. 電気的定格
 ・合成装置本体
  90-250VAC, 47-63 Hz, 300W
 ・管理用コンピュータ
  100-240VAC, 1.5A, 50-60Hz
3. 電撃に対する保護の形式と程度(合成装置本体)
   保護の形式：　クラス I
   　　　　　　　クラス II (AC アダプタ接続時)
   保護の程度：　なし(装着部をもたない)
4. 本体寸法及び質量(WxDxH)
   寸法(mm)：　476x392x444
   質量(kg)：　48

作動・動作原理

1. ^{18}F 生成
   加速器(サイクロトロン等)で加速されたプロトンを[^{18}O]水に照射し、フッ化物イオンの形で放射性核種を生成する。
2. ^{18}F$^-$イオンの捕捉
   ^{18}F$^-$イオンを含む[^{18}O]水をフルテメタモル合成カセット内の[^{18}O]-水リザーバに注入し、フルテメタモル合成を開始する。[^{18}O]水が QMA カートリッジを通過することにより、^{18}F$^-$イオンがカートリッジに吸着、トラップされる。この際、[^{18}O]水はカートリッジを通過し、再使用のためにカセット外の[^{18}O]回収バイアルに回収される。その後、溶離液(350µL)を QMA カートリッジに通して^{18}F$^-$イオンを反応容器に溶出する。
3. 溶媒蒸発
   ^{18}F$^-$イオンを含む溶離液の溶媒を加熱し、蒸発させる。
4. 反応前駆体追加及び加熱
   反応容器中の乾燥した残留物に、反応前駆体である AH111907(29mg/1mL DMSO 溶)を加え、加熱する。
5. ナトリウムメトキシド処理
   1mL11%ナトリウムメトキシド(メタノール溶)を加え、加熱する。
   未標識の疎水性前駆体は水溶性物質に変換される。
6. 脱保護
   4M 塩酸を 600µL 加え、加熱する。保護基が脱保護される。
7. 固相抽出(SPE)精製
   溶液を水 2mL で希釈し、C30(SPE)カーリッジ#1 を通し、フルテメタモル(^{18}F)をトラップする。
   続いて 40%アセトニトリル 12mL 及び水 5mL を通し、不純物を洗い流す。
8. フルテメタモル(^{18}F)の溶出
   100% アセトニトリル 2mL を C30(SPE)カートリッジ#1 に通しフルテメタモル(^{18}F)を溶出させる。続いてアミノカートリッジを通して水溶性物質をトラップし取り除く。さらにアセトニトリル 1mL で洗い流す。
9. 溶媒交換 1
   水 5mL を加え希釈し、C30(SPE)カートリッジ#2 を通し、フルテメタモル(^{18}F)をトラップする。水 4mL を 3 回カートリッジに通し洗浄し、残留アセトニトリルを取り除く。
10. 溶媒交換 2
   C30(SPE)カートリッジ#2 に 3.5mL エタノールを通し、フルテメタモル(^{18}F)を溶出させ、その後水 9.3mL を通す。
11. 最終生成物の調製
   生成物がバッファーバイアルに注入される。
   吸引・注入を繰り返し最終溶液を混合させる。
12. ろ過滅菌
   分注プロセス前にバッファーバイアルに生成した最終生成物を滅菌用フィルタに通し、ろ過滅菌を行う。

【使用目的又は効果】

本装置は、遠隔操作により自動的に放射性標識化合物の注射剤を製造するために用いる。

・フルテメタモル(^{18}F)の効果は、以下のとおりである。
 アルツハイマー型認知症が疑われる認知機能障害を有する患者の脳内アミロイドベータプラークの可視化

取扱説明書を必ずご参照ください。

【使用方法等】

本装置を使用するにあたり装置及びカセット付属の取扱説明書を熟読し、内容を理解した上で使用すること。

使用方法

1. 合成装置の準備
2. ログインとシステムテスト
3. カセットの準備と確認
4. カセット等の取り付け
5. カセットテスト
6. 放射性物質受け入れ準備
7. 放射性物質の導入と合成
8. 合成完了及びカセットの洗浄
9. シーケンスの後処理とレポート作成
10. 合成後のルーチン(下記品質検定を行う)
11. カセットの取り外し
12. 管理用コンピュータのログオフ

＜フルテメタモル(^{18}F)注射液の検定に関する事項＞

・使用者による品質検定項目

本装置によって合成された放射性同位元素標識化合物溶液を薬剤として用いるにあたり、使用者は以下の品質検定を実施しなければならない。以下に検定項目を示す。本装置導入後、及び長期間使用しなかった場合は連続 3 ロットについて全ての試験を実施し、規格に適合していることを確認すること。

規格項目	規格	試験方法	頻度
外観・性状	無色～微黄色澄明	鉛ガラスを通して目視にて確認する。またはビデオカメラを用いて確認する。	合成毎
粒子の有無	認めない		
フルテメタモル(^{18}F)確認試験	HPLC ラジオクロマトグラムのピークの保持時間が、フルテメタモル標準液により得られたピークと一致する	UV 検出器を備えた HPLC 法にて行う。	
半減期 [1]	105~115 分	ガンマ線測定法による電離箱定量法により定量する。(放薬基一般試験法)	
放射能濃度(合成終了時)	18.5MBq/mL 以上 800MBq/mL 以下	測定された放射能より算出する。	
エタノール含有量	3.5-10.0% v/v	炎イオン化検出器を備えたガスクロマトグラフ法にて行う。	
残留アセトニトリル	410μg/ml 以下		
残留メタノール	3000μg/ml 以下		
フルテメタモル(GEH121015 含む)	2.00μg/mL 以下	UV 検出器を備えた HPLC 法にて行う。	
フルテメタモル及び類縁物質の総量	6.00μg/mL 以下		
放射化学的純度	93.0%以上	放射能検出器を備えた HPLC 法にて行う。	
不特定の放射化学的不純物の最大単一ピーク	3.0%以下		
pH	6.0～8.5	pH メータまたは pH 試験紙により測定する	

規格項目	規格	試験方法	頻度
エンドトキシン [2)3)]	15EU/ml 未満	日本、欧州及び米国薬局方に定めるエンドトキシン試験法を用いて行う。	合成毎
フィルタ完全性試験	製造元規格による	滅菌濾過後の滅菌フィルタをバブルポイント試験により確認する。	
無菌性 [2)]	菌の発育を認めない	日本薬局方に定める無菌試験法により行う。	合成毎(事後)
[^{18}F]確認試験 [1)]	511keV にピークを認める。	ガンマ線スペクトロメータによるスペクトル測定法による。	1 回/年以上
放射性異核種	511keV 及び 1022keV 以外にピークを認めない。		

1) サイクロトロン、及びその他の加速器にて $H_2{}^{18}O$ をターゲット物質として 16.5MeV 程度のエネルギーを持つプロトン加速粒子を照射することによる核反応 $^{18}O(p,n)^{18}F$ で生産された ^{18}F を使用する。
使用されるターゲット容器の取り扱いメンテナンスは、各サイクロトロンメーカの取扱説明書に従い取り扱うこと。
2) 清浄環境が適切に管理されたサイクロトロン等加速器、ホットセルを使用し、通常の準備手順・合成操作を行うこと。
3) 予め反応干渉因子試験(阻害促進試験)を実施して希釈倍率の確認を行うこと。

・合成毎
毎回の合成後、臨床使用前に試験を実施する。
・1 回/年以上
1 年に一度以上の頻度で、定期的に試験を実施する。試験頻度が「1 回/年以上」の試験項目に影響を与える設備の変更があった場合も実施する。
・合成毎(事後)
実使用前に、連続 3 ロットの製造を実施し、無菌であることを確認する。
その後は、合成毎に事後確認することで対応する。適合しなかった場合は、その要因を排除した後、再度連続 3 ロットを試験し、適合することを確認する。

【使用上の注意】

重要な基本的注意

1. 機器使用に関する事項
(1) RI 講習(放射性医薬品の取扱い等を含む)を受講し、本装置の取扱いに熟練した者以外は機器を使用しないこと。
(2) 機器を使用する前には次の事項に注意すること。
1) スイッチの接触状況、コードの接続、メーター類などの点検を行い、機器が正確に作動することを確認すること。
2) 定められた手順により機器の準備を行うこと(取扱説明書を参照)。
3) 接液部に用いるディスポーザブル部品は新品を使用すること。
(3) 機器の使用中は次の事項に注意すること。
1) 機器全般に異常のないことを絶えず監視すること。
2)停電、緊急停止した場合は直ちに使用を中止すること。
(4) 機器の使用後は定められた手順により操作スイッチなどを使用前の状態に戻したのち、電源を切ること。
(5) 故障したときは勝手にいじらず適切な表示を行い、保守サービス連絡先(カスタマサービスセンター)に連絡すること。
(6) 機器は改造しないこと。

取扱説明書を必ずご参照ください。

2. 設置場所の要件
充分な放射線遮蔽能力を有する放射線遮蔽箱(ホットセル)内に設置すること。
3. 作業環境の要件
「分子イメージング臨床研究に用いる PET 薬剤についての基準」(日本核医学会)の「I.製造基準」に準拠すること。

その他の注意

1. 組成・性状

成分	フルテメタモル(^{18}F)	
添加物		含有量※
	エタノール	70μL
	塩化ナトリウム	9.0 mg
	ポリソルベート 80	4.98 mg

※0.014M リン酸塩緩衝液 1mL あたり
性状については、「フルテメタモル(^{18}F)注射液の検定に関する事項」を参照
2. 効能・効果
アルツハイマー型認知症が疑われる認知機能障害を有する患者の脳内アミロイドベータプラークの可視化
3. 用法・用量
通常、185MBq を静脈内に投与する。投与量(放射能)は最小 120MBq、最大 370MBq までとする。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
フルテメタモル合成用カセットにより合成された溶液を患者に投与する場合、残存放射能の量に関わらず、10mL を超える投与は行わないこと。

4. 重要な基本的注意
(1) フルテメタモル(^{18}F)を用いた PET 検査の実施にあたっては、日本核医学会、日本認知症学会及び日本神経学会の定めるガイドライン「アミロイド PET イメージング剤合成装置の適正使用ガイドライン」に基づき、適切な対象者に検査を実施すること。特に無症候者に対するアルツハイマー病の発症前診断を目的としてフルテメタモル(^{18}F)を用いた PET 検査を実施しないこと。[一部の健康高齢者及びアルツハイマー型認知症以外の認知症患者にも脳内アミロイドベータの蓄積が認められる場合があるため]
(2) アルツハイマー型認知症の患者にはアミロイドベータプラークが認められるが、他の認知機能障害の患者や認知機能が正常な高齢者にもアミロイドベータプラークが存在することがあるため、アルツハイマー型認知症の診断は、他の関連する検査結果や臨床症状等に基づき総合的に判断すること。
5. 副作用
国内外の臨床試験において 831 例中 46 例(6%)に副作用が認められた。主な副作用は以下のとおりであった。
(1) **重大な副作用**
アナフィラキシー様反応
アナフィラキシー様反応(0.1%)を起こすことがあるので問診を十分に行い、投与後は十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
(2) その他の副作用

	1~5%未満	0.1～1%未満
循環器	潮紅	血圧上昇
消化器		悪心
精神神経系		頭痛、浮動性めまい
その他		胸部不快感

6. 高齢者への投与
高齢者では生理機能が低下していることが多く、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
7. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
妊婦又は妊娠している可能性がある婦人には投与しないことが望ましい。
8. 小児等への投与
未熟児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない)

9. 適用上の注意
(1) PET 画像の読影はフルテメタモルの読影者向けトレーニングプログラムを修了した医師により行うこと。
(2) PET 画像検査のオーダー及び読影結果を用いた診断はアルツハイマー型認知症又はその他の認知症の専門医により行うこと。
(3) 撮像条件：投与後 90 分から撮像を開始する。撮像開始範囲は、投与後 70 分～110 分とする。投与量 185MBq における撮像時間は 20 分間とする。なお、撮像時間は、投与量、撮像機器、データ収集条件、画像再構成のアルゴリズム及びパラメータなどに依存する。
10. 薬物動態 [1)]
国内第 I 相試験は、健康成人 14 例、アルツハイマー病が疑われる(pAD)患者 8 例、計 22 例を対象に実施した。投与後 3.9 時間までの腸管及び尿の平均放射能量は投与放射能量の 41.0%(範囲：31.5～48.8%)であった。
腸管及び尿データを無限時間に外挿すると排泄放射能量の推定値は投与放射能量の 72.6%(範囲：56.3～94.0%)であった。排泄経路は主に腎臓(平均：40.3%、範囲：25～60%)で残りの放射能量は腸内容物(平均：32.4%、範囲：18.3～57%)に存在した。
放射能量の高い臓器に関して平均吸収線量を以下に示す。

臓器	吸収線量 (mGy/MBq)
膀胱壁	0.114
腎臓	0.075
肝臓	0.069
大腸上部壁	0.060
小腸壁	0.053
実効線量(mSv/MBq)	0.026

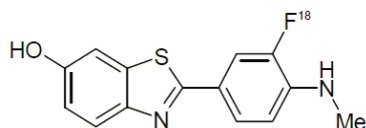
11. 臨床成績
(1) 国際共同第 II 相試験 [2)]
健康成人 25 例、健忘性軽度認知障害(aMCI)患者 20 例及び pAD 患者 25 例、計 70 例を対象とした本試験において、フルテメタモル(^{18}F)注射剤投与後の PET 撮像により、pAD 患者と健康成人との鑑別が可能であった。各被験者のベースライン時の診断(pAD 又は認知機能正常)を真の基準(SoT)として用いると、過半数での盲検化されたフルテメタモル(^{18}F)画像の視覚的読影結果(盲検化画像の読影医 5 名中最低 3 名の一致と定義)における感度は、日本人読影医で 88～92%、外国人の読影医で 92%であり、特異度は両読影医で 96～100%であった。
(2) 海外第 II 相試験 [3)]
健康成人 25 例、aMCI 患者 20 例及び pAD 患者 27 例、計 72 例を対象とした本試験において、フルテメタモル(^{18}F)注射剤投与後の PET 撮像により、pAD 患者と健康成人との鑑別が可能であった。各被験者のベースライン時の診断(pAD 又は認知機能正常)を SoT として用いると、過半数の盲検化されたフルテメタモル(^{18}F)画像の視覚的読影結果(盲検化画像の読影医 5 名中最低 3 名の一致と定義)の感度は 92%、特異度は 96%であった。
(3) 海外第 III 相試験
剖検に同意した終末期患者 180 名を対象とした臨床試験において、参照用の X 線コンピュータ断層撮影法(CT)による解剖学的画像がない状況で PET 画像の盲検下での視覚的読影を行ったところ、感度は 81～93%(平均値：88%)であった。この値は、剖検例 68 例の老人斑密度の死後評価を SoT として算出した。感度の両側 95%信頼区間の下限が、事前に定義された試験成功の基準である 5 名の読影医のうち少なくとも 3 名で 70%超を満たしていたため、本試験の主要目的は達成された。特異度は 44～92%(中央値：88%)であった。[4)]
別の試験では健康成人 181 例を対象に撮像を実施し、そのすべての被験者から読影可能な画像を取得した。5 名の独立した読影医によるフルテメタモル(^{18}F)画像に対する盲検下の読影結果での特異度の推定値は 100%、68%、99%、99%、99%であり、特異度の 95%信頼区間の下限が 5 名中 4 名の読影医で 95%を超えており、事前に定義された試験成功の基準(80%)を満たしていた。[5)]

取扱説明書を必ずご参照ください。

12. 薬効薬理
[3H]フルテメタモルは *in vitro* でのヒト脳ホモジネートアッセイにおいて線維性アミロイドβと結合することが示された。さらに *in vitro* にてインキュベートした AD 患者の脳組織切片において、[3H]フルテメタモルは隣接する白質と比較して側頭皮質の灰白質に優先的に結合した。

13. 有効成分に関する理化学的知見
一般名：flutemetamol(^{18}F)(INN)

構造式：

HO / S / N / F18 / H-N / Me

放射性核種の特性
^{18}F：
・ 物理的半減期： 109.77 分
・ 主γ線エネルギー： 511keV

14. 主要文献及び文献請求先

1) 社内資料：日本人健康成人及びアルツハイマー病患者を対象とし、a)フルテメタモル(^{18}F)注射剤の安全性、生体内分布、及び内部被曝線量の評価、b)フルテメタモル(^{18}F)注射剤の撮像条件の最適化を目的とした第 I 相非盲検試験
2) 社内資料：アルツハイマー病の可能性が高い患者、健忘型軽度認知障害患者および健康成人を対象としたフルテメタモル(^{18}F)注射剤の脳内取り込みおよび安全性を評価するオープンラベル試験
3) Vandenberghe, R. et al.: Ann Neurol. 2010 Sep;68(3):319-29
4) Curtis C. et al. Phase 3 Trial of Flutemetamol Labeled With Radioactive Fluorine 18 Imaging and Neuritic Plaque Density. JAMA Neurol. 2015 Mar; 72(3): 287-94.
5) 社内資料：18 歳から 40 歳の若年健康成人を対象にフルテメタモル(^{18}F)注射剤による脳内アミロイドの存在の除外についての特異度を評価するための単一群非盲検多施設試験

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

GE ヘルスケア・ジャパン株式会社
住所： 〒169-0073
東京都新宿区百人町 3-25-1 サンケンビルヂング
メールアドレス： vizamyl.ref@ge.com

【臨床成績】

本装置の有効性を指標として実施した臨床試験はないため、臨床成績は省略する。
[フルテメタモル(^{18}F)注射剤の臨床成績は、「その他の注意」の「臨床成績」の項参照]

【保管方法及び有効期間等】

保管方法

フルテメタモル合成用カセット関連品は 15～30℃において遮光保存する。
ただし、バッファーバイアルは－25～－10℃において遮光保存する。

有効期間

フルテメタモル合成用カセット関連品(バッファーバイアル除く)の有効期間は 18 ヶ月である。
バッファーバイアルの有効期間は 24 ヶ月である。

耐用期間

本装置の耐用年数は、正規の保守点検を実施した場合に限り、納入時より 10 年とする。
[自己認証(当社データによる)]

詳細及び保守部品の保有年数については取扱説明書を参照すること。

【保守・点検に係る事項】

使用者による保守点検事項

1. 装置を使用する前に、損傷、劣化、異常等が無いか目視点検を行うこと。
また、装置が正しく機能するか、動作確認を行うこと。
2. 機器及び部品は必ず定期点検を行うこと。
3. しばらく使用しなかった機器を再使用するときには、使用前に必ず機器が正常かつ安全に作動することを確認すること。
4. 保守整備の概要

点検頻度	点検内容
1 ヶ月毎	^{18}F インレットピンチバルブのチューブ交換

業者による保守点検事項

1. 定期保守点検は必ず行うこと。
2. 装置を長く安全にお使い頂くために、保守契約をお薦めいたします。

点検頻度	点検内容
1 年毎	・ プランジャーO リングの交換 ・ 廃棄キャップ、廃棄チューブの交換 ・ ^{18}O リカバリーバイアルのキャップ、チューブ交換 ・ 電子真空ゲージの点検 ・ 真空ポンプ性能の点検 ・ すべての内部バルブの点検 ・ ガス流量の点検 ・ ガス圧力レベルの点検 ・ ヒーターの点検 ・ シリンジドライバの点検 ・ 回転アクチュエータの点検 ・ 放射線検出器の校正
3 年毎	・ 全体メンテナンス実施

【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称等】

製造販売業者：
GEヘルスケア・ジャパン株式会社
住所： 〒191-8503 東京都日野市旭が丘 4-7-127

・ 機器のトラブル及び保守に関する問い合わせ先：
カスタマーコールセンター
住所： 〒192-0033 東京都八王子市高倉町 67-4
電話： 0120-055-919
FAX： 042-648-2905

・ 投与後の副作用等に関する問い合わせ先：
副作用コールセンター
電話： 0120-203-169
受付時間： 9:00-17:00(土日祝日を除く)

製造業者： GE ヘルスケア BVBA/SPRL グローバルラジオファーマシー
(GE HEALTHCARE BVBA/SPRL Global Radiopharmacy)
国名： ベルギー

製造業者： GE ヘルスケア AS
(GE Healthcare AS)
国名： ノルウェー

社内部品番号：5718383

取扱説明書を必ずご参照ください。